



MINISTERIO  
DE INDUSTRIA, TURISMO  
Y COMERCIO



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

## CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE DE INVENCION número 200302898, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 9 de Diciembre de 2003.

Madrid, 21 de Enero de 2005



El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica

P.D.

ANA Mª REDONDO MÍNGUEZ

BEST AVAILABLE COPY



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



# INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200302898

(1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MC

(2) TIPO DE SOLICITUD

- ☐ ADICIÓN A LA PATENTE  
☐ SOLICITUD DIVISIONAL  
☐ CAMBIO DE MODALIDAD  
☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA  
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN:  
MODALIDAD  
NUMERO SOLICITUD  
FECHA SOLICITUD

03 DIC -9 13:14  
FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN  
MADRID

CÓDIGO  
28

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL  
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ.

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAIS

DNI/CIF

CNAE PYME

Q 5350015  
C

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO Edificio Helike. Avda. del Ferrocarril, s/n

LOCALIDAD ELCHE

PROVINCIA ALICANTE

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑA

TELEFONO

CORREO ELECTRONICO

CÓDIGO POSTAL 03202

CÓDIGO PAIS ES

CÓDIGO NACION ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO  
PAIS

BELMONTE MARTINEZ  
GALLAR MARTINEZ  
ACOSTA BOJ

CARLOS  
JUANA  
M<sup>a</sup> CARMEN

ESPAÑOLA  
ESPAÑOLA  
ESPAÑOLA

ES  
ES  
ES

(8)

- ☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR  
☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

- ☒ INVENC. LABORAL ☐ CONTRATO ☐ SUCESIÓN

(9) TÍTULO DE LA INVENCION

MÉTODO PARA ALIVIAR LOS SINTOMAS DE SEQUEDAZ DE LA SUPERFICIE OCULAR HUMANA DERIVADOS DE LA CIRUGÍA  
FOTORREFRACTIVA

Cambio de lentes  
dia 6-10-2004

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☐ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:  
PAIS DE ORIGEN

CÓDIGO  
PAIS

NÚMERO

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENSE ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)  
ASTIZ SUAREZ, JOSE ENRIQUE, 814-1, C/ COLUMELA, 5 - 5º, MADRID, MADRID, 28001, ESPAÑA

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

- ☒ DESCRIPCIÓN. Nº DE PÁGINAS: 16  
☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 8  
☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:  
☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:  
☒ RESUMEN  
☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD  
☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

- ☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN  
☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD  
☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA  
☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS  
☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN  
☐ OTROS:

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

HENSON & CO.

AGENCIA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL  
Agente Jose Enrique Astiz Suarez (814-1)  
(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es  
www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID

MOD. 3/III - 3 - MECANIZACIÓN

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200302898

FECHA DE PRESENTACIÓN

## RESUMEN Y GRÁFICO

### RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Método para aliviar los síntomas de sequedad de la superficie ocular humana derivados de la cirugía fotorrefractiva, que comprende la denominada keratectomía fotorrefractiva (PRK) con láser excimer, la denominada keratomileusis in situ asistida con láser (LASIK) y cualquier otro procedimiento quirúrgico similar, donde se administra a la cornea operada una cantidad de un agente bloqueante de la actividad eléctrica de las terminaciones nerviosas lesionadas del neuroma, efectiva para aliviar la sensación de sequedad, donde la citada administración es una dotación tópica dirigida al indicado ojo.

GRÁFICO



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA

ORIGINAL



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

**SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

2200302898

(21) NÚMERO DE SOLICITUD

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

(62) PATENTE DE LA QUE ES  
DIVISORIA

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(71) SOLICITANTE (S)  
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ.

DOMICLIO Edificio Helike. Avda. del Ferrocarril, s/n NACIONALIDAD ESPAÑA  
ELCHE, ALICANTE, 03202, ESPAÑA

(72) INVENTOR (ES) CARLOS BELMONTE MARTINEZ, JUANA GALLAR MARTINEZ, M<sup>a</sup> CARMEN ACOSTA BOJ

(51) Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCION

MÉTODO PARA ALIVIAR LOS SINTOMAS DE SEQUEDAD DE LA  
SUPERFICIE OCULAR HUMANA DERIVADOS DE LA CIRUGÍA  
FOTORREFRACTIVA

(57) RESUMEN

Método para aliviar los síntomas de sequedad de la superficie ocular humana derivados de la cirugía fotorrefractiva, que comprende la denominada keratectomía fotorrefractiva (PRK) con láser excimer, la denominada keratomileusis in situ asistida con láser (LASIK) y cualquier otro procedimiento quirúrgico similar, donde se administra a la cornea operada una cantidad de un agente bloqueante de la actividad eléctrica de las terminaciones nerviosas lesionadas del neuroma, efectiva para aliviar la sensación de sequedad, donde la citada administración es una dotación tópica dirigida al indicado ojo.

**MÉTODO PARA ALIVIAR LOS SINTOMAS DE SEQUEDAD DE LA SUPERFICIE OCULAR HUMANA DERIVADOS DE LA CIRUGÍA FOTORREFRACTIVA**

**OBJETO DE LA INVENCION.-**

Esta invención se refiere a la aplicación de sustancias que bloquean o reducen la actividad eléctrica anómala en los nervios sensoriales, para tratar los síntomas de ojo seco y los compuestos útiles para tal aplicación. El campo Técnico de la Invención está centrado en la especialidad química-farmacéutica y de aplicación en oftalmología..

**ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR A LA INVENCION.-**

La cirugía fotorrefractiva es un procedimiento quirúrgico, usado para corregir los defectos de refracción en el ojo humano y que se basa en la modificación de la forma de la superficie corneal anterior. La queratectomía fotorrefractiva con excimer laser (PRK), la keratomileusis in situ con laser (LASIK) son los procedimientos mas comúnmente utilizados hoy para corregir la miopía. Los síntomas de ojo seco son los mas frecuentes de entre las molestias subjetivas de larga duración descritas por los pacientes sometidos a este tipo de cirugía. Un estudio con 231 pacientes de PRK y 550 de LASIK llevado a cabo por Hovanesian et al. (2001) mostró una incidencia de síntomas de ojo seco en el 43% y el 48% respectivamente de estos pacientes, apareciendo predominantemente al despertarse por la mañana.

La alta incidencia de síntomas subjetivos de ojo seco en los pacientes que han sufrido cirugía LASIK se ha interpretado como debida a una reducción de la secreción lacrimal refleja en esos pacientes. Diversos autores han medido la producción de lagrimas y el ritmo de aclaración lacrimal tras LASIK (Battat et al.2001; Benítez-del-Castillo et al. 2001; Aras et al. 2000; Toda et al. 2001). En todos los casos se observó una depresión modesta de

la producción de lágrimas aunque la estabilidad de la película lacrimal permaneció inalterada. Existe la idea generalizada de que la secreción lacrimal basal está mantenida en parte por los impulsos nerviosos que se originan en las terminaciones nerviosas que inervan la superficie ocular (Lambers et al. 1979). Cuando esos tejidos son estimulados por estímulos irritantes, la frecuencia de impulsos nerviosos al cerebro aumenta marcadamente y producen un aumento reflejo de la secreción lacrimal. Las estructuras de la superficie ocular y la glándula lacrimal principal formarían así, con las estructuras neurales que las interconectan, una unidad funcional refleja (Stern et al. 1998).

Esta admitido de manera general que la denervación producida por la cirugía fotorrefractiva reduce la sensación corneal y como consecuencia, la secreción lacrimal refleja. Y por ello, los síntomas de ojo seco observados en pacientes operados con esta cirugía han sido atribuidos a una secreción lacrimal reducida causada por una reducción de la actividad nerviosa general resultante del daño nervioso en la cornea (Patel et al. 2001; Toda et al. 2001; Aras et al. 2000).

En la cirugía LASIK, la incisión lamelar hecha con el microqueratomo para formar el colgajo, corta a nivel de éste los troncos nerviosos que penetran en el estroma superficial y el plexo subbasal de la zona expuesta. Estos son además destruidos por la aplicación del láser. Los fascículos de fibras nerviosas del tercio medio del estroma situados bajo la zona tratada no son dañados directamente por la fotoablación pero sufren un cierto grado de lesión (Linna & Tervo 1997, Linna et al. 2000; Moilanen et al., 2003; Lee et al. 2003). El área de la cornea dañada como consecuencia de la lesión es invadida en días siguientes por expansiones producidas por los nervios vecinos, no lesionados. También, el cabo central de los nervios cortados se dilata y las células gliales y las del tejido conectivo a su alrededor proliferan, de tal modo que se forman terminaciones neuromatosas y los axones cortados empiezan a regenerar, dando protusiones que crecen y tratan de cruzar el tejido lesionado, para penetrar en la zona denervada (Rozsa et al. 1983; Beuerman & Rozsa, 1984; Chan et al. 1990; Chan-Ling et al. 1990; Trabucchi et al. 1994; para revisión, ver Mueller et al. 2003). El

resultado final es que en la zona lesionada existen axones en regeneración y terminales nerviosos atrapados en las células gliales, que forman microneuromas.

- 5 Igualmente, cuando se cortan los axones sensoriales, el cuerpo de sus neuronas de origen experimenta una serie de cambios que modifican profundamente sus propiedades funcionales. Así, la ausencia, tras la lesión periférica de las señales químicas que en condiciones normales son transportadas centripetamente a lo largo del axon hasta el soma, tales  
10 como el factor de crecimiento nervioso, NGF (Ehlers et al. 1995), da lugar a cambios en la expresión de los genes que codifican canales iónicos y proteínas receptoras. Estas moléculas son normalmente transportadas en dirección distal por flujo axónico y en las neuronas dañadas, se acumulan en las terminaciones nerviosas del neuroma. Tales moléculas incluyen  
15 varias clases de canales de sodio y potasio. Las neuronas nociceptoras normalmente expresan tres subtipos de canales de sodio llamados  $Na_v1.7$ ,  $Na_v1.8$ ,  $Na_v1.9$  que son en gran medida responsables de las diferentes corrientes que determinan el inicio y la propagación de impulsos nerviosos en el axon y el cuerpo celular (Baker & Wood, 2001; Baker et al. 2003). La  
20 lesión del axon determina la sobre-expresión del gen del canal de sodio  $Nav1.3$  y la subexpresión de los genes de  $Na_v1.8$  y  $Na_v1.9$  (Waxman et al. 1999). Esto da lugar a la modificación de las corrientes de sodio presentes en las terminaciones nerviosas del neuroma en la piel y favorece la aparición de descargas ectópicas, características de las terminaciones nerviosas del neuroma (Matzner & Devor, 1994). Aparece también una  
25 respuesta anormal a los estímulos mecánicos y químicos (Rivera et al., 2000). Como consecuencia de estas alteraciones, en los nervios dañados y en regeneración pueden aparecer de manera irregular impulsos nerviosos, tanto espontáneos como en respuesta a estímulos que, en condiciones  
30 normales, no serían suficientes para excitar las terminaciones nerviosas intactas (Matzner & Devor, 1994). Estos cambios no se limitan al muñón nervioso periférico. También se desarrolla actividad anormal en el cuerpo celular. Además, aparece 'conversación cruzada' entre las neuronas lesionadas a nivel del axon y del cuerpo celular, lo que aumenta aun más su  
35 excitabilidad anormal (Kajander et al. 1992).

## **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION.-**

Como puede apreciarse en lo expuesto en el apartado del Estado de la  
5 Técnica anterior a la invención, los pacientes sometidos a cirugía  
fotorrefractiva experimentan frecuentemente síntomas de ojo seco que son  
atribuidos a la disminución de la secreción lacrimal secundaria a la lesión de  
la inervación corneal producida por la lesión quirúrgica, que disminuye la  
10 entrada de los impulsos nerviosos aferentes que mantiene la secreción  
lacrimal refleja basal. Sin embargo, nadie ha sugerido hasta ahora que las  
sensaciones de ojo seco puedan en realidad provenir de la actividad  
nerviosa anormal desarrollada por terminaciones nerviosas neuromatosas y  
en regeneración de los nervios corneales dañados quirúrgicamente y que las  
15 sensaciones descritas como 'de ojo seco' o 'sequedad en el ojo' pueden no  
reflejar una sequedad real, sino la interpretación subjetiva dada por el  
paciente a las sensaciones evocadas por esa actividad nerviosa anormal,  
originada en las fibras nerviosas corneales lesionadas y en regeneración,  
sensaciones de sequedad que pueden ser desencadenadas por otras causas,  
20 tales como la presencia local de mediadores de la inflamación, la  
estimulación por el parpadeo o una sequedad ocular ligera, que en  
condiciones normales sería insuficiente para activar las terminaciones  
nerviosas intactas.

Esta invención se basa en el hecho inesperado de que en los días siguientes  
25 a la cirugía fotorrefractiva, se observa una actividad espontánea aumentada  
y una respuesta anormal a los estímulos mecánicos y químicos en las fibras  
nerviosas que inervan la cornea lesionada y en que esta actividad nerviosa  
es similar a la evocada por la sequedad de la superficie ocular en el ojo  
normal. La actividad anormal en los nervios de la cornea del gato tras la  
30 cirugía fue atenuada o bloqueada por sustancias que reducen la descarga  
de impulsos nerviosos en los neuromas cutáneos y estos agentes también  
redujeron los síntomas de sequedad ocular en pacientes que recibieron  
cirugía fotorrefractiva.



De acuerdo con ésto, la presente invención describe un método para tratar los síntomas de sequedad ocular consecutivos a la cirugía fotorrefractiva en un mamífero que sufre tales sensaciones, que comprende la aplicación al ojo del citado mamífero de una cantidad efectiva de agentes que reducen o bloquean la actividad de las terminaciones nerviosas presentes en los neuromas, incorporado a un vehículo aceptable farmacéuticamente.

### **DESCRIPCIÓN DE LA FORMA DE REALIZACIÓN PREFERIDA DE LA INVENCION.-**

La presente invención se refiere al uso de agentes bloqueantes que inhiben la actividad eléctrica de las terminaciones neuromatosas de fibras nerviosas de la cornea lesionadas, como tratamiento de los síntomas de sequedad ocular consecutivos a la cirugía fotorrefractiva. El término 'agente bloqueante del neuroma' o 'compuesto que posee actividad bloqueante sobre las fibras neuromatosas' se usa para definir compuestos que son conocidos por su capacidad para prevenir o reducir el desarrollo de descargas de impulsos nerviosos en neuromas de fibras nerviosas sensoriales de la piel u otros tejidos, bien espontáneas o evocadas por estimulación mecánica, química o térmica, como consecuencia de la acción bloqueante de tales sustancias sobre los canales iónicos, produciendo estabilización de la membrana y regulando la excitabilidad de las neuronas.

Los agentes bloqueantes del neuroma incluyen a las drogas antiepilépticas, anticonvulsivantes y antiarrítmicas, los fármacos antidepresivos tricíclicos y los anestésicos locales (a dosis inferiores a las requeridas para sus efectos bloqueantes sobre la conducción nerviosa), la mayoría de los cuales ejercen su acción actuando sobre canales de  $\text{Na}^+$  activados por voltaje, pero que pueden actuar también sobre los canales de calcio y potasio dependientes

de voltaje. Estos agentes incluyen: Mexiletina, Lamotrigina, Carbamazepina, Fenitoina (5,5 difenilhidantoina), Amitriptilina, N-feniletil amitriptilina, Desipramina, Gabapentina, Nifekalant hidrocloreuro (MS-551), Lidocaina, Tocainida y los análogos N-benzil de los compuestos tipo tocainida, tolperisona, venlafaxina y nefazodona. Esta lista recoge a los agentes bloqueantes de la actividad eléctrica de las fibras nerviosas en el neuroma

que son bien conocidos como tales, es decir aquellos comercializados o ensayados como agentes bloqueantes de los canales iónicos que están activos en los neuromas, pero el listado de los agentes que en el momento actual están comercializados con ese fin, no pretende limitar el ámbito de  
 5 compuestos que pueden ser usados en la puesta en práctica de esta invención. Cualquier agente que bloquee o atenúe la excitabilidad anormal de las fibras nerviosas lesionadas y en regeneración puede ser usado de acuerdo con esta invención.

10 La actividad bloqueante de estos compuestos varía sustancialmente de un compuesto a otro. Generalmente, cuando se administran por vía sistémica, los agentes bloqueantes de la hiperexcitabilidad eléctrica en las neuronas lesionadas son efectivos para un rango amplio de concentraciones. Por ejemplo, para reducir el dolor tras una lesión nerviosa periférica, la  
 15 mexiletina se administra oralmente a dosis que varían entre 5-25 mg/kg/día (Chabal et al. 1989; 1992). Una dosis efectiva, cuando se trata de administración tópica para tratar la sequedad ocular, está sujeta a un margen de variabilidad igualmente amplio en lo que se refiere a su efectividad terapéutica. Este valor viene determinado por una serie de  
 20 factores, que incluyen la actividad inherente al propio fármaco, el vehículo en el que se administra, teniendo en cuenta que se trata de administración tópica, el tamaño del área a tratar, su penetración y biodisponibilidad y la intensidad de la sensación. Los datos exactos de dosificación no han sido  
 25 buscados para todos los compuestos incluidos en esta invención, pero cabe anticipar que dosis de entre el 0.001% y 1.0% (peso/volumen) de un fármaco bloqueante de la actividad del neuroma producirá un alivio de la sensación de sequedad ocular. La capacidad de determinar la dosis efectiva ~~para cualquiera~~ de los compuestos seleccionados, esta dentro de las habilidades de que dispone un médico normalmente entrenado.

30

En la práctica de esta invención, los agentes bloqueantes de la actividad de las terminaciones neuromatosas serían administrados de manera que se aportará directamente el fármaco al lugar donde se genera la actividad eléctrica anormal. Se anticipa que éste sería el área inmediata de la lesión.

35

Por ejemplo, el fármaco podría ser aplicado tópicamente, o por algunos

medios similares que apliquen el fármaco directamente sobre el área afectada de la superficie ocular. No se pretende que esta invención se practique administrando el fármaco de modo que se asegure que alcanza el sistema nervioso central. De hecho, ésto desvirtuaría el propósito de esta invención, que está enfocada a tratar la molestia en su lugar de origen.

Para aplicación oftálmica, las soluciones preferidas se preparan conteniendo típicamente desde 0.001% hasta alrededor de 1.0% del ingrediente activo y con una solución salina como vehículo principal. El pH de tales soluciones oftálmicas debe mantenerse preferiblemente entre 6.5 y 7.2 con un tampón adecuado. Las formulaciones pueden contener también preservativos convencionales, aceptables farmacéuticamente, estabilizadores y/o aumentadores de la penetración así como sustancias viscoelásticas incluidas en los preparados de lágrimas artificiales.

15

El vehículo preferido que puede ser usado en las soluciones oftálmicas de la presente invención es agua purificada y preferiblemente una solución salina fisiológica. Otros vehículos adicionales incluyen, pero no quedan restringidos a, agentes viscosos tales como polivinil alcohol, povidona, hidroxipropil metil celulosa, poloxameros, carboximetil celulosa, carbomer e hidroxietil celulosa y ácido hialurónico y sus derivados. Los preservativos preferidos que pueden utilizarse en las formulaciones oftálmicas de la presente invención incluyen, pero no quedan limitados a: cloruro de benzalkonio, clorobutanol, timerosal, acetato de fenilmercurio y nitrato de fenilmercurio.

25

Los aumentadores de la penetración pueden ser, por ejemplo, agentes surfactivos, ciertos solventes orgánicos tales como el dimetilsulfóxido y ~~otros sulfóxidos, dimetilacetamida y pirrolidona, ciertas amidas de aminas~~ heterocíclicas, glicoles (por ej., propilenglicol); carbonato de propileno; ácido oleico; alquil aminas y derivados; diversos agentes surfactantes activos catiónicos, aniónicos, no iónicos y agentes surfactantes anfotéricos y similares.

30

Se añadirá de ser necesario o conveniente, ajustadores de la tonicidad. Estos incluyen, pero no quedan limitados a, sales, particularmente cloruro sódico, cloruro potásico, manitol y glicerina y cualquier otro ajustador de la tonicidad aceptable oftálmicamente. Podrán usarse diversos tampones y  
5 medios para ajustar el pH, siempre que la preparación resultante sea aceptable oftálmicamente. De acuerdo con ello, los tampones incluirán tampones de acetato, citrato, fosfato y borato para uso oftálmico. En la misma línea, los antioxidantes aceptables oftálmicamente para ser usados en la presente invención incluyen, pero no quedan limitados a, metabisulfito  
10 de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisola butilada e hidroxitolueno butilado.

Otros componentes del excipiente que pueden ser incluidos en las preparaciones oftálmicas son los agentes quelantes. El agente quelante  
15 preferido es el edelato bisódico aunque pueden ser usados otros en sustitución o en combinación con éste.

Esta invención queda adicionalmente ilustrada con los siguientes ejemplos.

#### 20 **EJEMPLO Nº 1**

Se lleva a cabo un estudio clínico para comparar el efecto atenuador que produce la administración tópica de carbamazepina y de un placebo sobre las sensaciones de sequedad ocular que aparecen tras la cirugía  
25 fotorrefractiva tipo LASIK. Participan en el estudio 124 sujetos, varones y mujeres de 21-45 años de edad, que fueron sometidos a cirugía LASIK rutinaria, electiva y unilateral para la corrección de su miopía. La carbamazepina fue administrada en solución oftálmica 0.01%. Tras la cirugía, los sujetos recibieron una gota de la medicación estudiada en el ojo  
30 operado, dos veces / día durante 14 días consecutivos. Se llevó a cabo exámenes postoperatorios en los días 1, 3, 7 y 14. La eficacia del tratamiento fue valorada midiendo la sensación de sequedad ocular, la intensidad del dolor, y la eficacia analgésica global empleando escalas visual-analógicas independientes. Se registró también los síntomas de  
35 inflamación ocular, sensaciones de quemazón-pinchazo, lagrimeo, etc.

Los resultados de este estudio muestran una incidencia mas reducida de los síntomas de sequedad ocular en los pacientes tratados con carbamazepina que en los tratados con el placebo, siendo la diferencia estadísticamente significativa. También fue significativamente mas baja la incidencia de síntomas de sequedad a lo largo del día. Estos datos sugieren que la carbamazepina administrada postoperativamente puede bloquear las sensaciones de sequedad ocular

## EJEMPLO Nº 2

10

Se realizó cirugía fotorrefractiva tipo PRK en tres gatos adultos anestesiados con pentobarbital sódico (nembutal, 40 mg/kg intraperitoneal) Se anestesió además tópicamente la cornea de ambos ojos por instilación de tetracaina 0.1% y clorhidrato de oxibuprocaina 0.4%. Se eliminó manualmente el epitelio corneal y se realizó una ablación en el centro de la cornea de 6 mm de diámetro y 70  $\mu$ m de profundidad utilizando un excimer laser de rayo único con longitud de onda de emisión de 193nm, 10Hz de ritmo de repetición del pulso y una exposición radiante de 180 mJ/cm<sup>2</sup>.

Los experimentos de registro nervioso fueron hechos 12-48 horas tras la cirugía. Los animales fueron anestesiados con nembutal (40mg/kg,i.p.) y mantenidos en un estado de arreflexia durante el experimento por infusión intravenosa de nembutal diluido (5mg/kg) en la vena safena. Los animales respiraron espontáneamente a través de una cánula traqueal. Se monitorizó de manera continua y se mantuvo estable el CO<sub>2</sub> respiratorio, la temperatura rectal y la presión arterial. Los animales fueron sacrificados al final del experimento con una sobredosis de nembutal.

-30-

Se realizó el registro extracelular de fibras nerviosas aisladas que inervan la cornea, obtenidas de los nervios ciliares del ojo, empleando para ello electrodos de plata clorurada y equipo electrofisiológico convencional, como se ha descrito anteriormente (Belmonte et al, 1991). Las fibras sensoriales corneales se identificaron por su respuesta a la estimulación mecánica ligera con un pincel húmedo. El umbral mecánico se midió con un estesiómetro de Cochet-Bonnet con un filamento No. 12 (0.1-1.9mN) y pelos de von Frey

35

calibrados (0.002-2.0N). Los campos receptores fueron mapeados con un pelo de fuerza supraumbral. La sensibilidad a los estímulos químicos fue explorada aplicando sobre el campo receptor durante 30 s, un pulso de gas conteniendo 98% CO<sub>2</sub> a un flujo de 80 ml/min.

5

Se midió la velocidad de conducción de las fibras registradas viendo la latencia a choques eléctricos (0.1-0.5ms, 0.5-3.0mA) aplicados sobre el campo receptor con un par de electrodos de plata separados 3-5mm. La distancia de conducción se estimó con un hilo de seda de 0.8G colocado sobre la trayectoria del nervio.

10

Las descargas nerviosas y los pulsos de estimulación se registraron en una grabadora magnética FM para análisis computacional 'off line' con el software adecuado (CED 1401plus y Spike2 for Windows). Se midió la actividad espontánea (frecuencia media de descarga en impulsos por segundo) y los cambios en la descarga evocados por los diferentes estímulos. Las fibras fueron agrupadas de acuerdo con la localización de su campo receptor en periféricas y centrales (Tabla 1). La mayoría de las fibras registradas en las corneas operadas tenían campos receptores dentro y fuera de la zona tratada. Solo una fibra respondió al estímulo solo dentro de la lesión. En función de la localización del campo receptor las fibras fueron clasificadas en fibras con campo alejado de la ablación, cercano a al ablación, dentro y fuera de la ablación y solo dentro de la ablación.

20

El umbral mecánico medio de las fibras nerviosas corneales fue mas alto en las corneas operadas. Tres de las siete fibras con campo receptor periférico y trece de las 26 que tenían campo central presentaron un umbral al estímulo mecánico fuera de rango en la zona operada. Porcentualmente, el numero de fibras con actividad espontánea fue significativamente mayor en las corneas operadas. También lo fue la frecuencia media de esa actividad espontánea tanto en las fibras con campo receptor en la zona central operada como en la periférica (tabla 1).

30

La respuesta de los nociceptores polimodales al estímulo con CO<sub>2</sub> fue explorada en fibras con el campo receptor dentro, en el borde y alejado de

35

la lesión. La respuesta de todas ellas al estímulo con CO<sub>2</sub> fue de menor amplitud y mayor latencia que en las fibras de las corneas no operadas, especialmente cuando se estimulaba la zona del campo receptor localizada en la zona operada. Además, la postdescarga evocada por estímulos con CO<sub>2</sub> fue significativamente mayor en las fibras que inervan las corneas operadas (tabla III)

Los resultados muestran que 24-48 horas tras PRK las fibras nerviosas que inervan la zona lesionada presentan una marcada actividad espontánea y una respuesta anormal a los estímulos mecánico y químico, particularmente en lo que se refiere a su postdescarga sostenida. Las fibras con un campo receptor alejado de la herida responden parecido a como lo hacen las de las corneas control (Chen et al. 1995), excepto que presentan una postdescarga mas alta.

En conjunto estos resultados muestran que las propiedades funcionales de todas las fibras en las corneas operadas, con o sin daño directo en su campo receptor fueron afectadas por la operación, al compararlas con las control. El umbral mecánico se encontraba aumentado y mostraban alta actividad espontánea y postdescargas prolongadas tras la estimulación.

**Tabla I.** Campos receptores de las fibras nociceptivas corneales, registradas tras la PRK.

		Fibras nociceptoras
Córnea central	Dentro de la ablación	1
	Dentro y fuera	11
	Fuera	29
Córnea periférica		10

**Tabla II.** Propiedades funcionales de las fibras corneales nociceptivas

5

<b>Nociceptores corneales</b>	<b>Cornea central</b>	<b>Cornea periférica</b>	<b>Corneas Control **</b>
Velocidad de conducción (m/s)	3.5±0.5 [0.6-14] (n=36)	3.7±1.0 [0.4-8] (n=8)	3.6±2.5  (n=69)
Campo Receptor (mm)	7.4±0.6 [3-12] (n=23)	6.5±0.5 [6-7] (n=2)	5.2±0.8  (n=81)
Actividad espontánea (imp/s)	0.58±0.18 † [0.02-1.77] (15/36)	0.76  (1/10)	0.14±0.07  (n=17)
Umbral mecánico (mN)	2.17±0.84 (n=13)	2.33±1.25 (n=4)	0.78±0.01 (n=65)

\*\*datos control de Chen et al., 1995, Media de fibras miélicas y amielínicas.

† p<0.001, \* p<0.05 t-test.



**Tabla III.** Respuesta de las fibras nociceptoras polimodales al CO<sub>2</sub> aplicado en diferentes areas de su campo receptor.

Estimulación química	<i>Dentro de la herida</i>	<i>Borde externo de la herida</i>	<i>Lejos de la herida</i>	<i>Corneas Control**</i>
Latencia	<b>11.2±2.6*</b> <i>n=13</i>	4.6±1.8 <i>n=20</i>	6.1±2.1 <i>n=20</i>	3.9±1.6 <i>n=17</i>
CO <sub>2</sub> (30s)	<b>0.57±0.17 †</b> <i>n=21</i>	2.07±0.56 <i>n=21</i>	1.64±0.45 <i>n=21</i>	2.4±0.4 <i>n=17</i>
Frecuencia Pico	<b>5.0±1.5*</b> <i>n=17</i>	8.9±1.8 <i>n=19</i>	8.4±2.5 <i>n=19</i>	10.1±1.8 <i>n=17</i>
Tiempo al pico	<b>9.2±2.5*</b> <i>n=17</i>	7.2±1.9* <i>n=20</i>	6.5±2.0 <i>n=20</i>	2.7±0.4 <i>n=17</i>
Postdescarga	<b>0.15±0.05</b> <i>n=21</i>	0.47±0.25 <i>n=21</i>	0.49±0.14* <i>n=21</i>	0.08±0.03 <i>n=17</i>

† p<0.001, \*p<0.05 t-test, diferencias con el control.

### 5 EJEMPLO N° 3

Se realizaron experimentos en quince gatos adultos de ambos sexos, anestesiados con pentobarbital sódico (nembutal, 40 mg/kg intraperitoneal) Se anestesió tópicamente la cornea de ambos ojos por instilación de tetracaina 0.1% y clorhidrato de oxibuprocaina 0.4%.

10

Se realizó una herida circular en el centro de la cornea con un trépano de 5 mm de diámetro que ~~penetró 40-50~~ micrómetros por debajo de la membrana de Bowman. Los animales fueron tratados con antibióticos tópicos y sistémicos, ~~dejándoles~~ ~~recobrase~~ durante 1-2 semanas.

15

Los experimentos de registro fueron hechos 7 y 15 días tras la cirugía. Los animales fueron anestesiados con nembutal (40mg/kg,i.p.) y mantenidos en un estado de arreflexia durante el experimento, por infusión intravenosa de nembutal diluido (5mg/kg) en la vena safena. Los animales respiraron

espontáneamente a través de una cánula traqueal. Se monitorizó y se mantuvo estable de manera continua, el CO<sub>2</sub> respiratorio, la temperatura rectal y la presión arterial. Los animales se sacrificaron con una sobredosis de nembutal al final del experimento.

5

Se realizó el registro extracelular de fibras nerviosas aisladas de la cornea, obtenidas de los nervios ciliares del ojo, empleando electrodos de plata clorurada y equipo electrofisiológico convencional, como se ha descrito anteriormente (Belmonte et al, 1991). Las fibras sensoriales corneales se  
10 identificaron por su respuesta a la estimulación ligera con un pincel húmedo. El umbral mecánico se midió con un estesiómetro de Cochet-Bonnet con un filamento No. 12 (0.1-1.9mN) y con pelos de von Frey calibrados (0.002-2.0N). Los campos receptores fueron mapeados con un  
15 pelo de fuerza supraumbral. La sensibilidad a los estímulos químicos fue explorada aplicando sobre el campo receptor durante 30 s un pulso de gas conteniendo 98% CO<sub>2</sub> a un flujo de 80 ml/min.

20

Se midió la velocidad de conducción viendo la latencia a choques eléctricos (0.1-0.5ms, 0.5-3.0mA) aplicados sobre el campo receptor con un par de electrodos de plata separados 3-5mm. La distancia de conducción se estimó con un hilo de seda de 0.8G colocado sobre la trayectoria del nervio.

25

Las descargas nerviosas y los pulsos de estimulación se registraron en una grabadora magnética FM para análisis computacional 'off line' con el software adecuado (CED 1401plus y Spike2 for Windows). Se midió la actividad espontánea (frecuencia media de descarga en impulsos por segundo) y los cambios en la descarga evocados por los diferentes estímulos.

30

Las fibras fueron agrupadas de acuerdo con la localización de su campo receptor en periféricas y centrales. La mayoría de las unidades nociceptoras registradas en las corneas lesionadas tenían campos receptores tanto fuera como en el borde de la herida. De acuerdo con la localización del campo receptor las fibras fueron clasificadas como lejos de la herida o cercanos o  
35 bordando la herida. Los datos control fueron obtenidos de corneas intactas.

La frecuencia de descarga espontánea de las fibras que inervaban la cornea fue mayor en las corneas con lesión que en las intactas. La respuesta de las fibras nociceptoras polimodales a la estimulación química fue explorada en las fibras cuyo campo receptor tocaba el área lesionada y las que lo tenían fuera y lejos de la lesión. La actividad espontánea y la descarga de las fibras en respuesta al estímulo con CO<sub>2</sub> se midieron antes y después de la aplicación tópica de carbamazepina (0.001%-0.01%), Fenitoina (5,5 difenilhidantoina) (0.001-0.1%), mexiletina (0.001-0.1%), lidocaina (0.0005%-0.01%) y tocaidina (0.001%- 0.01%). Todas estas sustancias redujeron de modo dosis-dependiente la actividad espontánea de las fibras que inervaban las zonas de alrededor de la lesión y las respuestas evocadas por pulsos de CO<sub>2</sub> de 30s de duración a esas áreas.

La descripción anterior detalla las formulaciones específicas y los métodos que pueden ser empleados para practicar la invención presente. Habiendo detallado las composiciones específicas para las formulaciones tópicas de la presente invención y las instrucciones específicas para su uso en el tratamiento de la sequedad ocular, el experto en estas artes conocerá de manera suficiente como desarrollar otras formulaciones y como adaptar el tratamiento (formulaciones, dosis) a una situación especial. Por tanto, por mucho que aparezca todo lo anterior detallado en el texto, no debe ser interpretado como limitante del ámbito general y éste ha de venir gobernado solo por las reivindicaciones siguientes:

**REIVINDICACIONES.-**

1.- Método para aliviar los síntomas de sequedad de la superficie ocular humana derivados de la cirugía fotorrefractiva, que comprende la denominada keratectomía fotorrefractiva (PRK) con láser excimer, la denominada keratomileusis in situ asistida con láser (LASIK) y cualquier otro procedimiento quirúrgico similar, que se caracteriza por administrar a la superficie ocular una cantidad de un agente bloqueante de la actividad eléctrica de las terminaciones nerviosas lesionadas del neuroma, efectiva para aliviar la sensación de sequedad, donde la citada administración es una aplicación tópica dirigida al indicado ojo.

2.- Método para aliviar los síntomas de sequedad de la superficie ocular humana derivados de cirugía fotorrefractiva, que comprende la denominada keractomía fotorrefractiva (PRK) con láser excimer y la denominada keratomileusis in situ asistida con láser (LASIK) ) y cualquier otro procedimiento quirúrgico similar, que de acuerdo con la reivindicación 1ª, se caracteriza porque el referido agente bloqueante es elegido de un grupo formado por fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes; fármacos antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos y anestésicos locales, que ejercen su acción actuando sobre canales de sodio, de calcio y de potasio activados por voltaje y sus correspondientes derivados.

3.- Método para aliviar los síntomas de sequedad de la superficie ocular humana derivadas de cirugía fotorrefractiva, que comprende la denominada keractomía fotorrefractiva (PRK) con láser excimer, la denominada keratomileusis in situ asistida con láser (LASIK) ) y cualquier otro procedimiento quirúrgico similar, que según las reivindicaciones anteriores, se caracteriza porque el referido agente bloqueante es administrado en solución en un vehículo oftálmico, donde la cantidad efectiva aceptable va desde 1mg. hasta 10 mg. por ojo y día y conteniendo de una manera también aceptable desde 0,001 mg. hasta 20

mg. por ml. del citado agente bloqueante de la actividad del neuroma, produciendo un alivio de la sensación de la sequedad ocular.

**4.- Método para aliviar los síntomas de sequedad de la superficie ocular humana derivadas de cirugía fotorrefractiva, que comprende la denominada keractomía fotorrefractiva (PRK) con láser excimer , la denominada keratomileusis in situ asistida con láser (LASIK) ) y cualquier otro procedimiento quirúrgico similar,** en el que según las reivindicaciones anteriores, el indicado agente bloqueante de la actividad eléctrica de las terminaciones nerviosas del neuroma es lidocaina, o tocinida o los análogos n-bencilos de los compuestos similares a la tocinida, o Mexiletina, o Lamotrigina, o carbamazepina, o Fenitoina (5,5 difenilhidantoina), o Amitriptilina, o N-Feniletil amitriptilina, o Desipramina, o Gabapentina, o Hidrocloruro de nifekalant, o Venlafaxina, o Nefazodona.

15

**5-Método para aliviar los síntomas de sequedad de la superficie ocular humana derivadas de cirugía fotorrefractiva, que comprende la denominada keractomía fotorrefractiva (PRK) con láser excimer , la denominada keratomileusis in situ asistida con láser (LASIK) y cualquier otro procedimiento quirúrgico similar,** que se caracteriza porque al citado mamífero se le administra una cantidad de un agente bloqueante de canales iónicos que bloquea la actividad de terminaciones nerviosas en regeneración del neuroma en una solución conteniendo sustancias viscosas y viscoelásticas empleadas comunmente para humidificar de manera sostenida la superficie ocular.

25

**6.- Método para aliviar los síntomas de sequedad de la superficie ocular de un mamífero sometido a lesión corneal,** que se caracteriza porque al citado mamífero se le administra una cantidad de un agente bloqueante de canales iónicos que bloquea la actividad de terminaciones nerviosas en regeneración del neuroma, y que es elegido del grupo de bloqueantes de canales de sodio formado por licodaina, tocinidina y sus derivados, o fenitoina (5,5 difenilhidantoina), o carbamazepina, o lamotrigina, o mexiletina.

30

35

**7.- Uso del método con la formulación del agente bloqueante definida en las anteriores reivindicaciones para el tratamiento en pacientes con sequedad ocular derivada de cirugías fotorrefractivas y que bloquea la actividad eléctrica de las terminaciones nerviosas lesionadas y en regeneración.**

**8.-Uso según la reivindicación 7, donde dicho agente bloqueante se aplica en el periodo postoperatorio de la cirugía oftálmica.**

10

15

20

25

30

35

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/ES04/000549

International filing date: 09 December 2004 (09.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: ES  
Number: P200302898  
Filing date: 09 December 2003 (09.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 10 February 2005 (10.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**